

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/85691 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 213/38,
A61K 31/4409, A61P 9/0016515 Oranienburg (DE). **HABEREY, Martin** [DE/DE];
Steinstrasse 1, 12169 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/05267

(74) **Anwalt: BECKER, Konrad**; Novartis AG, Corporate In-
tellectual Property, Patent & Trademark Dept., CH-4002
Basel (CH).(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Mai 2001 (09.05.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

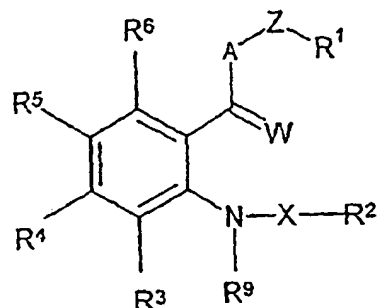
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 23 485.2 9. Mai 2000 (09.05.2000) DE(81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von AT, US): NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basel (CH).(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).(71) **Anmelder (nur für AT): NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.** [AT/AT];
Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).(72) **Erfinder; und**(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): SEIDELMANN,**
Dieter [DE/DE]; Stierstrasse 14, 12159 Berlin (DE).
KRÜGER, Martin [DE/DE]; Heerstrasse 7A, 13465
Berlin (DE). **OTTOW, Eckhard** [DE/DE]; Moltkestrasse
48, 12203 Berlin (DE). **HUTH, Andreas** [DE/DE];
Dammweg 113, 12437 Berlin (DE). **THIERAUCH,**
Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 45, 14169 Berlin
(DE). **MENRAD, Andreas** [DE/DE]; Allerstrasse 7,**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.(54) **Title:** ANTHRANYLALKYL AND CYCLOALKYL AMIDES AND USE THEREOF AS VEGF RECEPTOR INHIBITORS(54) **Bezeichnung:** ANTHRANYLALKYL- UND -CYCLOALKYLAMIDE UND DEREN VERWENDUNG ALS VEGF-RE-
ZEPTORENHEMMER

WO 01/85691 A1



(I)

(57) **Abstract:** The invention relates to substituted anthranyl-
alkyl and cycloalkyl amides of general formula (I) and to their
use as medicaments for treating diseases caused by persistent
angiogenesis.(57) **Zusammenfassung:** Es werden substituierte Anthranylal-
kyl- und -cycloalkylamide der allgemeinen Formel (I) und deren
Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankun-
gen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden, be-
schrieben.

ANTHRANYLALKYL- UND CYCLOALKYLAMIDE UND DEREN VERWENDUNG
ALS VEGF-REZEPTORENHEMMER

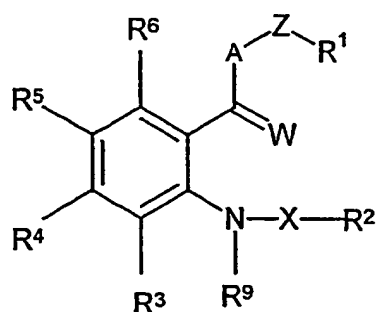
Die Erfindung betrifft substituierte Anthranylalkyl- und -cycloalkylamide und
5 deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die
durch persistente Angiogenese ausgelöst werden.

Persistente Angiogenese kann die Ursache für verschiedene Erkrankungen wie
Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,
10 Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom,
Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne
Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome,
Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen,
wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose
15 und Verletzungen des Nervengewebes sein oder zu einer Verschlimmerung
dieser Erkrankungen führen.

Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors kann zur Behandlung
derartiger Erkrankungen und anderer VEGF-induzierter pathologischer
20 Angiogenese und vaskularer permeabler Bedingungen, wie Tumor-
Vaskularisierung, verwendet werden. Beispielsweise ist bekannt, daß durch
lösliche Rezeptoren und Antikörper gegen VEGF das Wachstum von Tumoren
gehemmt werden kann.

25 Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen
Rezeptor induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß
VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen
wird.

30 Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I



| | | |
|----|---|---|
| | in der | |
| | A | für die Gruppe =NR ⁷ steht, |
| 5 | W | für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR ⁸ steht, |
| | Z | für eine Bindung oder die Gruppe =NR ¹⁰ oder =N- steht, |
| 10 | R ¹ | für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹¹ R ¹² substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C ₁₋₁₂ -Alkyl oder C ₂₋₁₂ -Alkenyl; oder |
| 15 | | gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹¹ R ¹² substituiertes C ₃₋₁₀ -Cycloalkyl, oder C ₃₋₁₀ -Cycloalkenyl, steht, |
| | X | für C ₁₋₆ -Alkyl steht, |
| | R ² | unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Alkoxy und/ |
| 20 | | oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches oder bicyclisches Heteroaryl bedeutet, |
| | R ³ , R ⁴ , R ⁵ und R ⁶ | für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ - |
| 25 | | Carboxyalkyl stehen, |
| | R ⁷ | für Wasserstoff, C ₁₋₆ -Alkyl oder C ₁₋₈ -Cycloalkyl steht, |
| | R ⁸ , R ⁹ und R ¹⁰ | für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl stehen und |

R¹¹ und R¹² für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann und gegebenenfalls mit C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze, eine Tyrosinphosphorylierung bzw.
5 die persistente Angiogenese stoppen und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren verhindern.

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert.
10 Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl zu verstehen.

Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder
15 Cyclodecyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe, wie zum Beispiel Adamantanyl, zu verstehen.

Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecenyl zu verstehen,
20 wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

25 Die Alkenyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt und enthalten 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

30

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.

Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate.

5

Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils 1-, 2- oder 3-fach gleich oder verschieden substituiert sein mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₄-Alkoxy.

Ist eine saure Funktion enthalten sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

15

Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure u.a.

20 Besonders interessant sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

A für die Gruppe =NR⁷ steht,

W für Sauerstoff steht,

Z für eine Bindung steht,

25 R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/ oder NR¹¹R¹² substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder C₂₋₁₂-Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen

30

Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/ oder NR¹¹R¹² substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl, oder C₃₋₁₀-Cycloalkenyl, steht,

X für C₁₋₆-Alkyl steht,

- R^2 unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy und/oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches oder bicyclisches Heteroaryl bedeutet,
- 5 R^3, R^4, R^5 und R^6 für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Carboxyalkyl stehen,
- R^7 für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-8} -Cycloalkyl steht,
- 10 R^9 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht und R^{11} und R^{12} für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann und gegebenenfalls mit C_{1-6} -Alkyl substituiert sein kann,
- 15 bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

Ganz besonders interessant sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

- A für die Gruppe $=NR^7$ steht,
- 20 W für Sauerstoff steht,
- Z für eine Bindung steht,
- R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/oder $NR^{11}R^{12}$ substituiertes verzweigtes oder
- 25 unverzweigtes C_{1-12} -Alkyl oder C_{2-12} -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/oder $NR^{11}R^{12}$ substituiertes C_{3-10} -Cycloalkyl, oder C_{3-10} -Cycloalkenyl, steht,
- 30 X für C_{1-6} -Alkyl steht,
- R^2 Pyridyl bedeutet,
- R^3, R^4, R^5 und R^6 für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen

- substituiertes C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Carboxyalkyl stehen,
- R⁷ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₈-Cycloalkyl steht,
- R⁹ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht und
- 5 R¹¹ und R¹² für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann und gegebenenfalls mit C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann,
- bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
- 10
- Besonders wertvoll sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- A für die Gruppe =NR⁷ steht,
- 15 W für Sauerstoff steht,
- Z für eine Bindung steht,
- R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder NR¹¹R¹² substituiertes verzweigtes oder
- 20 unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder C₂₋₁₂-Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder NR¹¹R¹² substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl, oder C₃₋₁₀-Cycloalkenyl, steht,
- 25 X für C₁₋₆-Alkyl steht,
- R² Pyridyl bedeutet,
- R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Carboxyalkyl stehen,
- 30 R⁷ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₈-Cycloalkyl steht,
- R⁹ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht und

- R¹¹ und R¹² für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann und gegebenenfalls mit C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann,
- 5 bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

Als ganz besonders wertvoll haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

- 10 A für die Gruppe =NR⁷ steht,
 W für Sauerstoff steht,
 Z für eine Bindung steht,
 R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁₋₆-Alkyloxy oder NR¹¹R¹² substituiertes verzweigtes
 15 oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-Alkyl oder Benzyloxy substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl steht,
 X für C₁₋₆-Alkyl steht,
 20 R² Pyridyl bedeutet,
 R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff steht,
 R⁷ und R⁹ für Wasserstoff stehen,
 R¹¹ und R¹² für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen oder einen Morpholinyl-, Piperidinyl-, Pyrrolidinoyl- oder
 25 Tetrahydrofuranyl-Ring bilden, der gegebenenfalls mit C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann,
 bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Phosphorylierung, d. h.
- 30 bestimmte Tyrosinkinasen können selektiv inhibiert werden, wobei die persistente Angiogenese gestoppt werden kann. Somit wird beispielsweise das Wachstum und die Ausbreitung von Tumoren unterbunden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren.

5

Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von

10 Erkrankungen, die durch eine persistente Angiogenese hervorgerufen oder gefördert werden.

Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von

15 solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste persistente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen oder gefördert werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der

20 erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren bzw. deren Verwendung.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie

30 Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose,

mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen.

Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den
5 erfindungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen erleichtert.

10 Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

15

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom,
20 Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und Verletzungen des Nervengewebes.

25

Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie
30 zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als

Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

5

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

10 Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

15 Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff und/ oder Geschmacksstoff beigelegt ist.

20

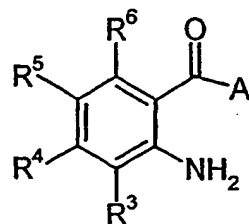
Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende

25 Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

30 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I dadurch, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



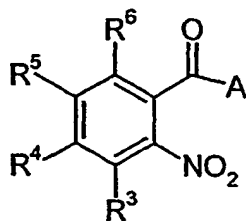
II

worin R^3 bis R^6 die obige Bedeutung haben und A OR^{13} ist, wobei R^{13}

- 5 Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Acyl zuerst das Amin alkyliert und dann COA in ein Amid überführt,
oder

b) eine Verbindung der Formel III

10



III

- worin R^3 bis R^6 die obige Bedeutung haben und A Halogen oder OR^{13} ist, wobei R^{13} Wasserstoff, niedrig Alkyl oder Acyl sein kann, COA in ein Amid
15 überführt, die Nitrogruppe zum Amin reduziert und dann alkyliert.

Die Reihenfolge der Schritte kann in allen Fällen vertauscht werden.

Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.

- 20 Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der Ester wird nach J. Org. Chem. 1995, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von 0°C

bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Enthält das Molekül zwei Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt.

5 Beim Einsatz von Nitrilen statt des Esters erhält man unter analogen Bedingungen Amidine.

Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemie bekannten Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über
10 eine aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol und einem Carbodiimid wie zum Beispiel Diisopropylcarbodiimid oder auch mit vorgebildeten Reagenzien wie zum Beispiel HATU (Chem. Comm. 1994, 201) oder BTU, bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels mit dem Amin umgesetzt werden. Für die Amidbildung kann
15 auch das Verfahren über das gemischte Säureanhydrid, das Säurechlorid, das Imidazolid oder das Azid eingesetzt werden. Bei Umsetzungen des Säurechlorids ist als Lösungsmittel Dimethylacetamid bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 80-100°C bevorzugt.

20 Sollen verschiedene Amidgruppen in das Molekül eingeführt werden, muss beispielsweise die zweite Estergruppe nach der Erzeugung der ersten Amidgruppe in das Molekül eingeführt und dann amidiert werden oder man hat ein Molekül in dem eine Gruppe als Ester, die andere als Säure vorliegt und
25 amidiert die beiden Gruppen nacheinander nach verschiedenen Methoden.

Thioamide sind aus den Anthranilamiden durch Umsetzung mit Diphosphadithianen nach Bull Soc.Chim. Belg. 87, 229, 1978 oder durch
Umsetzung mit Phosphorpentasulfid in Lösungsmitteln wie Pyridin oder auch
30 ganz ohne Lösungsmittel bei Temperaturen von 0°C bis 200°C zu erhalten.

Die Reduktion der Nitrogruppe wird in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Als Katalysatoren für

- die Reduktion sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin oder auch Palladiumhydroxid gegebenenfalls auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff können auch zum Beispiel Ammoniumformiat, Cyclohexen oder Hydrazin in bekannter Weise benutzt werden.
- 5 Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid oder Titan-(III)-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Als Reduktionsmittel ist auch Eisen nutzbar. Die Reaktion wird dann in Gegenwart einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Ammoniumchlorid gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels wie zum
- 10 Beispiel Wasser, Methanol, Eisen/ Ammoniak etc. durchgeführt. Bei verlängerter Reaktionszeit kann bei dieser Variante eine Acylierung der Aminogruppe eintreten.

- Wird eine Alkylierung einer Aminogruppe gewünscht, so kann nach üblichen
- 15 Methoden - beispielsweise mit Alkylhalogeniden - oder nach der Mitsunobu Variante durch Umsetzung mit einem Alkohol in Gegenwart von beispielsweise Triphenylphosphin und Azodicarbonsäureester alkyliert werden. Man kann auch das Amin einer reduktiven Alkylierung mit Aldehyden oder Ketonen unterwerfen, wobei man in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie
- 20 beispielsweise Natriumcyanoborhydrid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie zum Beispiel Ethanol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt. Wenn man von einer primären Aminogruppe ausgeht, so kann man gegebenenfalls nacheinander mit zwei verschiedenen Carbonylverbindungen umsetzen, wobei man gemischte
- 25 Derivate erhält [Literatur z.B. Verardo et al. Synthesis (1993), 121; Synthesis (1991), 447; Kawaguchi, Synthesis (1985), 701; Micovic et al. Synthesis (1991), 1043].

- Es kann vorteilhaft sein, zunächst die Schiffsche Base durch Umsetzung des Aldehyds mit dem Amin in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Methanol,
- 30 gegebenenfalls unter Zugabe von Hilfsstoffen wie Eisessig zu bilden und dann erst Reduktionsmittel wie z. B. Natriumcyanoborhydrid zuzusetzen.

Etherspaltungen werden nach literaturüblichen Verfahren durchgeführt. Dabei kann auch bei mehreren im Molekül vorhandenen Gruppen eine selektive

- Spaltung erreicht werden. Dabei wird der Ether beispielsweise mit Bortribromid in Lösungsmitteln wie Dichlormethan bei Temperaturen zwischen $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ behandelt. Es ist aber auch möglich, den Ether durch Natriumthiomethylat in Lösungsmitteln wie
- 5 Dimethylformamid zu spalten. Die Temperatur kann zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 150°C liegen. Bei Benzyläthern gelingt die Spaltung auch mit starken Säuren wie zum Beispiel Trifluoressigsäure bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt, vorzugsweise bei $70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

10

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, jede Form von Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

- 15 Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

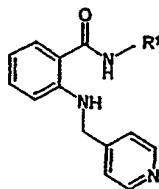
5

Beispiel 1.0**N- (4-Methylcyclohexyl)-2-(4-Pyridylmethyl)amino)benzoesäureamid.**

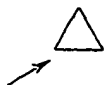
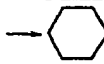
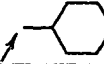

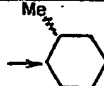
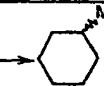
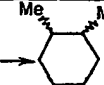
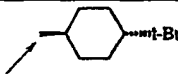










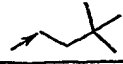
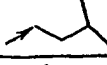

- 10 849mg (7,5mMol) 4-Methylcyclohexylamin (cis/ trans-Gemisch) werden in 7,5ml Toluol unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss unter Eiskühlung vorgelegt und tropfenweise mit 4,5ml einer Trimethylaluminiumlösung (2,5M in Toluol) versetzt. Anschliessend wird eine kalte Lösung von 1,21g (5mmol) N(4-Pyridylmethyl)anthranylsäuremethylester in 10ml Toluol zugesetzt, die
- 15 Eiskühlung entfernt, 10min bei Raumtemperatur gerührt und dann 1h am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wird auf eine gesättigte Natriumcarbonatlösung gegeben und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit
- 20 Hexan:Essigester=4:6 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 1,45g (90% d.Th.) eines cis/ trans-Gemisches von N- (4-Methylcyclohexyl)-2-(4-Pyridylmethyl)amino)benzoesäureamid.



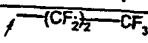
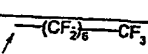
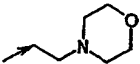
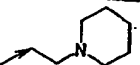
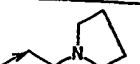
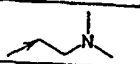
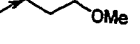
In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

25



30

| Beispiel | R ¹ | Schmelzpunkt °C |
|----------|---|--------------------|
| 1.1 |  | 130-131 |
| 1.2 |  | 128,6 |
| 1.3 |  | 116 |
| 1.4 |  | 103-104 |
| 1.5 |  | 93-95 |
| 1.6 |  | Öl |
| 1.7 |  | 93-94 |
| 1.8 |  | 118,4 |
| 1.9 |  | 102,5 |
| 1.10 |  | 85 |
| 1.11 |  | |
| 1.12 |  | |
| 1.13 |  | Öl |
| 1.14 |  | |
| 1.15 |  | 84,8 |
| 1.16 |  | 121,6 |
| 1.17 |  | |
| 1.18 |  | |
| 1.19 |  | |
| 1.20 |  | Öl |
| 1.21 |  | |

| Beispiel | R ¹ | Schmelzpunkt °C |
|----------|---|--------------------|
| 1.22 |  | 104,6 |
| 1.23 |  | |
| 1.24 |  | Ol |
| 1.25 |  | 110-11 |
| 1.26 |  | 106,2 |
| 1.27 |  | 65,2 |
| 1.28 |  | 103-105 |
| 1.29 |  | Ol |
| 1.30 |  | Ol |

Beispiel 2.0**2-(N(4-Pyridylmethyl)aminobenzoessäure(1S,2S)-(-)-benzyloxycyclohexylamid**

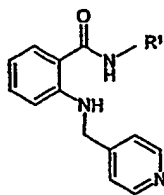
5

684mg (3mmol) N(4-Pyridylmethyl)anthranylsäure werden in 18ml Dimethylformamid gelöst und unter Argon sowie unter Feuchtigkeitsausschluss mit 405mg (3mmol) Hydroxybenzotriazol, 573mg (3mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid, 615mg (3mmol)

- 10 (1S,2S)-(-)-Benzyloxycyclohexylamin und 774mg (6mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt und für 2h bei 80°C Badtemperatur gerührt. Nach Einengen am Vakuum wird der Rückstand in 50ml verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und dreimal mit 50ml Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser
- 15 gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid:Ethanol=10:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 530mg (=42,4% d.Th.) 2-(N(4-Pyridylmethyl)aminobenzoessäure(1S,2S)-(-)-benzyloxycyclohexylamid vom Schmelzpunkt 121,9°C.

20

In analoger Verfahrensweise wird auch folgende Verbindung hergestellt:



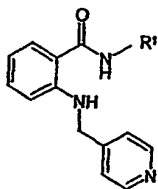
25

| Beispiel | R ¹ | Schmelzpunkt °C |
|----------|----------------|--------------------|
| 2.1 | | 125,1 |

Bn= Benzyl

B ispiel 3.02-(N(4-Pyridylmethyl)aminobenzoessäure(1S,2S)-(-)-hydroxycyclohexylamid

- 5 250mg (0,6 mmol) Pyridylmethyl)aminobenzoessäure(1S,2S)-(-)-benzyloxycyclohexylamid werden zu 2ml Trifluoressigsäure gegeben und 2h auf 80°C erwärmt. Nach Einengen am Vakuum wird in 50ml verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und dreimal mit 50ml Essigester extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Aceton:Hexan=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 76mg (=48% d.Th.) an 2-(N(4-Pyridylmethyl)aminobenzoessäure-(1S,2S)-(-)-hydroxycyclohexylamid vom Schmelzpunkt 141,5 °C.
- 15 In analoger Verfahrensweise wird auch folgende Verbindung hergestellt:



| Beispiel | R¹ | Schmelzpunkt °C |
|----------|----|--------------------|
| 3.1 | | 161,1 |

Aufreinigung der Verbindungen

HPLC Trennung des cis/ trans-Gemisches von N- (4-Methylcyclohexyl)-2-(4-Pyridylmethyl)amino)benzoesäureamid aus Beispiel 1

5

140mg cis/ trans-Gemisch von N- (4-Methylcyclohexyl)-2-(4-Pyridylmethyl)amino)benzoesäureamid werden über eine Chiralpak AD-Säule mit Hexan:EtOH=85:15 bei einer Flussgeschwindigkeit von 30ml/min. getrennt. Man erhält 15,9mg cis- von N- (4-Methylcyclohexyl)-2-(4-Pyridylmethyl)amino)benzoesäureamid mit einer Retentionszeit von 15min, und 21,5mg trans- N- (4-Methylcyclohexyl)-2-(4-Pyridylmethyl)amino)benzoesäureamid mit einer Retentionszeit von 19 Minuten.

10

Herstellung der Zwischenprodukte

Soweit die Herstellung der Zwischenprodukte nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen

5 Verfahren herstellbar.

Die beschriebenen Zwischenprodukte sind besonders zur Herstellung der erfindungsgemäßen Anthranylalkyl- und cycloalkylamide geeignet.

Die Zwischenprodukte sind teilweise selbst aktiv und können somit ebenfalls
10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantations-
15 abstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, Ascites-Bildung und Unterdrückung VEGF bedingter Ödeme zum Einsatz kommen.

20

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Zwischenprodukte, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besonders
25 geeignet sind, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

25

A. N(4-Pyridylmethyl)anthranilsäuremethylester

15,1g (100mMol) Anthranilsäuremethylester werden in 600ml Methanol mit 6ml
30 Eisessig und 17,2g (160mMol) 4-Pyridincarbaldehyd versetzt und 12h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden unter Eisbadkühlung 11,4g (160mMol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 12h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird einrotiert, der Rückstand in 500ml Essigester aufgenommen und
35 und nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit

Aceton:Hexan=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Nach Zusammenfassen der entsprechenden Fraktionen und Ausrühren mit Hexan:Essigester=8:2 erhält man 15,7g (65% d.Th.) an N(4-Pyridylmethyl)anthranylsäuremethylester.

5

B. N(4-Pyridylmethyl)anthranylsäure

- 2g (8,3mMol) N(4-Pyridylmethyl)anthranylsäuremethylester werden in 15ml
- 10 Methanol mit 16ml (16mMol) einer 1-n-NatronlaugeLösung versetzt und 1h am Rückfluß gekocht. Nach Abziehen des Methanols am Vakuum wird mit 20ml Wasser und 20ml einer 1-m Zitronensäure versetzt, die Fällung wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhält 1,7g (90% d.Th.) an N(4-
- 15 Pyridylmethyl)anthranylsäure vom Schmelzpunkt 208°C.

Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

5 Für die Versuche benötigte Lösungen

Stammlösungen

Stammlösung A: 3mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)

Stammlösung B: g-33P-ATP 1mCi/ 100µl

Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10mg/ ml in Wasser

10

Lösung für Verdünnungen

Substratlösemittel: 10mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM
Magnesiumchlorid

Enzymlösung: 120 mM Tris/ HCl, pH 7,5, 10 µM Natriumvanadiumoxid

15

Anwendungsbeispiel 1

Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der

20 erfindungsgemäßen Verbindungen

In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10µl Vol ATP Stammlösung A + 25µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der Stammlösung B) + 30µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21ml

25 Substratlösemittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösemittel) und 10 µl Enzymlösung (11,25µg Enzymstammlösung (KDR oder FLT-1 Kinase) werden bei 4°C in 1,25ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend
30 gibt man 10µl Stop-Lösung (250mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10 µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird mehrfach in 0,1M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazähler gemessen.

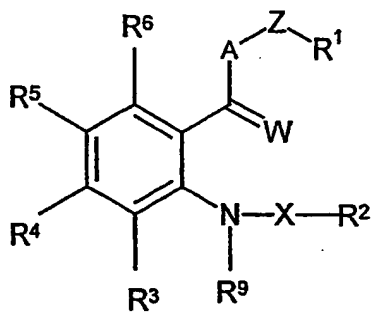
Die IC₅₀-Werte bestimmen sich aus der InhibitorKonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA-gestoppte Reaktion) zu hemmen.

- 5 Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC₅₀ in μM sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

| Beispiel-Nr. | VEGFR I (FLT) | VEGFR II (KDR, nM) |
|--------------|------------------|-----------------------|
| 1.8 | 500 | 39 |
| 1.14 | 200 | 200 |
| 1.23 | 400 | 500 |
| 1.19 | 200 | 50 |
| 1.4 | 100 | 80 |
| 1.27 | 2000 | 1000 |

Patentanspruch

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



5

in der

A

für die Gruppe =NR⁷ steht,

W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei

10

Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR⁸ steht,

Z

für eine Bindung oder die Gruppe =NR¹⁰ oder =N- steht,R¹

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/ oder NR¹¹R¹² substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder C₂₋₁₂-Alkenyl oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/ oder NR¹¹R¹² substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl oder C₃₋₁₀-Cycloalkenyl steht,

15

20

X

für C₁₋₆-Alkyl steht,R²

unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy und/ oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches oder bicyclisches Heteroaryl bedeutet,

25

- R^3, R^4, R^5 und R^6 für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Carboxyalkyl stehen,
- 5 R^7 für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-8} -Cycloalkyl steht,
- R^8, R^9 und R^{10} für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen und
 R^{11} und R^{12} für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres
- 10 Heteroatom enthalten kann und gegebenenfalls mit C_{1-6} -Alkyl substituiert sein kann,
- bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
- 15
2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der
- A für die Gruppe $=NR^7$ steht,
- W für Sauerstoff steht,
- Z für eine Bindung steht,
- 20 R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/ oder $NR^{11}R^{12}$ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-12} -Alkyl oder C_{2-12} -Alkenyl oder gegebenenfalls ein-
- 25 oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/ oder $NR^{11}R^{12}$ substituiertes C_{3-10} -Cycloalkyl, oder C_{3-10} -Cycloalkenyl, steht,
- X für C_{1-6} -Alkyl steht,
- 30 R^2 unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy und/ oder Hydroxy, substituiertes

| | | |
|----|--------------------------------|---|
| | | monocyclisches oder bicyclisches Heteroaryl bedeutet, |
| 5 | R^3, R^4, R^5 und R^6 | für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Carboxyalkyl stehen, |
| | R^7 | für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-8} -Cycloalkyl steht, |
| 10 | R^9 R^{11} und R^{12} | für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht und für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann und gegebenenfalls mit C_{1-6} -Alkyl substituiert sein kann, |
| 15 | | bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze. |

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der

| | | |
|----|-------|---|
| 20 | A | für die Gruppe $=NR^7$ steht, |
| | W | für Sauerstoff steht, |
| | Z | für eine Bindung steht, |
| 25 | R^1 | für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/ oder $NR^{11}R^{12}$ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-12} -Alkyl oder C_{2-12} -Alkenyl oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/ oder $NR^{11}R^{12}$ substituiertes C_{3-10} -Cycloalkyl oder C_{3-10} -Cycloalkenyl steht, |
| 30 | X | für C_{1-6} -Alkyl steht, |
| | R^2 | Pyridyl bedeutet, |

| | | |
|----|--|---|
| | R ³ , R ⁴ , R ⁵ und R ⁶ | für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Carboxyalkyl stehen, |
| 5 | R ⁷ | für Wasserstoff, C ₁₋₆ -Alkyl oder C ₁₋₈ -Cycloalkyl steht, |
| | R ⁹ | für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl steht und |
| | R ¹¹ und R ¹² | für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres |
| 10 | | Heteroatom enthalten kann und gegebenenfalls mit C ₁₋₆ -Alkyl substituiert sein kann, |
| | bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze. | |
| 15 | 4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der | |
| | A | für die Gruppe =NR ⁷ steht, |
| | W | für Sauerstoff steht, |
| 20 | Z | für eine Bindung steht, |
| | R ¹ | für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹¹ R ¹² substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C ₁₋₁₂ -Alkyl |
| 25 | | oder C ₂₋₁₂ -Alkenyl oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹¹ R ¹² substituiertes C ₃₋₁₀ -Cycloalkyl oder C ₃₋₁₀ -Cycloalkenyl steht, |
| 30 | X | für C ₁₋₆ -Alkyl steht, |
| | R ² | Pyridyl bedeutet, |
| | R ³ , R ⁴ , R ⁵ und R ⁶ | für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit |

- Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Carboxyalkyl stehen, für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₈-Cycloalkyl steht,
- 5 R⁷
- R⁹ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht und
- R¹¹ und R¹² für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann und
- 10 gegebenenfalls mit C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann,
- bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
- 15 5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in der
- A für die Gruppe =NR⁷ steht,
- W für Sauerstoff steht,
- Z für eine Bindung steht,
- 20 R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C₁₋₆-Alkyloxy oder NR¹¹R¹² substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl, oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-Alkyl oder Benzyloxy substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl steht,
- 25 X für C₁₋₆-Alkyl steht,
- R² Pyridyl bedeutet,
- R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff steht,
- 30 R⁷ und R⁹ für Wasserstoff stehen,
- R¹¹ und R¹² für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen oder einen Morpholinyl-, Piperidinoyl- oder Pyrrolidinoyl-Ring bilden, der gegebenenfalls

mit C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, bedeuten,
sowie deren Isomeren und Salze.

- 5 6. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den
Ansprüchen 1 bis 5, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung
von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis,
Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische
Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie
10 Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose,
thrombische mikroangiopatische Syndrome,
Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische
Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative
Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, zur
15 Unterbindung der Ascites-Bildung und zur Unterdrückung VEGF-
bedingter Ödeme.
- 20 7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den
Ansprüchen 1 bis 5.
- 25 8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, zur Behandlung von Tumoren,
Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma,
Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie,
Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis,
diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische
mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und
Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose,
mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen
30 des Nervengewebes, zur Unterbindung der Ascites-Bildung und zur
Unterdrückung VEGF-bedingter Ödeme.

9. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 mit geeigneten
Formulierungen und Trägerstoffen.
- 5 10. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß den Ansprüchen 1
bis 5, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.
- 10 11. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den
Ansprüchen 1 bis 5 in Form eines pharmazeutischen Präparats für die
enteral, parenterale und orale Applikation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No
PCT/EP 01/05267

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D213/38 A61K31/4409 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | US 3 226 394 A (SHULTON INC., CLIFTON, NJ, USA) 28 December 1965 (1965-12-28) claims 8-10; table 1 | 1,6-11 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

12 September 2001

24/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

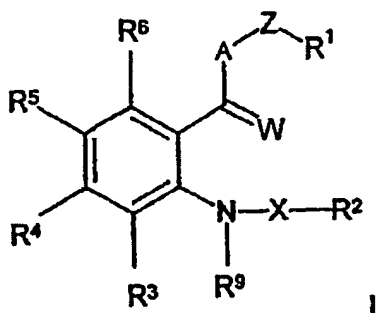
PCT/EP 01/05267

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 3226394 | A | 28-12-1965 | NONE |

ANTHRANYLALKYL AND CYCLOALKYL AMIDES AND USE THEREOF AS VEGF RECEPTOR INHIBITORS

Patent Claims

1. Compounds of the general formula I



in which

- A stands for the group $=NR^7$,
- W stands for oxygen, sulfur, two hydrogen atoms or the group $=NR^8$,
- Z stands for a bond or the group $=NR^{10}$ or $=N-$,
- R^1 stands for, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C_{1-6} -alkyloxy, aralkyloxy, C_{1-6} -alkyl and/or $NR^{11}R^{12}$ -substituted, -branched or unbranched C_{1-12} -alkyl or C_{2-12} -alkenyl or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C_{1-6} -alkyloxy, aralkyloxy, C_{1-6} -alkyl and/or $NR^{11}R^{12}$ -substituted C_{3-10} -cycloalkyl or C_{3-10} -cycloalkenyl,
- X stands for C_{1-6} alkyl,
- R^2 means unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-, C_{1-6} -alkyl-, C_{1-6} -alkyloxy-, and/or hydrogen, substituted monocyclic or bicyclic heteroaryl,
- R^3, R^4, R^5 and R^6 stand for hydrogen, halogen or unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-substituted C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -carboxyalkyl,
- R^7 stands for hydrogen, C_{1-6} alkyl or C_{1-8} -cycloalkyl,
- R^8, R^9 and R^{10} stand for hydrogen or C_{1-6} alkyl and

R¹¹ and R¹² stand for hydrogen or C₁₋₆ alkyl or form a ring, which can contain a further heteroatom and, possibly, can be substituted by C₁₋₆ alkyl,

as well as their isomers and salts.

2. Compounds of the general formula I, in accordance with Claim 1, in which

A stands for the group =NR⁷,

W stands for oxygen,

Z stands for a bond,

R¹ stands for, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C₁₋₆-alkyloxy, aralkyloxy, C₁₋₈-alkyl and/or NR¹¹R¹²-substituted, -branched or unbranched C₁₋₁₂-alkyl or C₂₋₁₂-alkenyl or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C₁₋₆-alkyloxy, aralkyloxy, C₁₋₈-alkyl and/or NR¹¹R¹²-substituted C₃₋₁₀-cycloalkyl, or C₃₋₁₀-cycloalkenyl,

X stands for C₁₋₆ alkyl,

R² means unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-, C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-alkyloxy-, and/or hydrogen, substituted monocyclic or bicyclic heteroaryl,

R³, R⁴, R⁵ and R⁶ stand for hydrogen, halogen or unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-substituted C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-carboxyalkyl,

R⁷ stands for hydrogen, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₈-cycloalkyl,

R⁹ stands for hydrogen or C₁₋₆ alkyl and

R¹¹ and R¹² stand for hydrogen or C₁₋₆ alkyl or form a ring, which can contain a further heteroatom and, possibly, can be substituted by C₁₋₆ alkyl,

as well as their isomers and salts.

3. Compounds of the general formula I, in accordance with Claims 1 and 2, in which

A stands for the group =NR⁷,

W stands for oxygen,

Z stands for a bond,

- R^1 stands for, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C_{1-6} -alkyloxy, aralkyloxy, C_{1-6} -alkyl and/or $NR^{11}R^{12}$ -substituted, - branched or unbranched C_{1-12} -alkyl or C_{2-12} -alkenyl or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C_{1-6} -alkyloxy, aralkyloxy, C_{1-6} -alkyl and/or $NR^{11}R^{12}$ -substituted C_{3-10} -cycloalkyl, or C_{3-10} -cycloalkenyl,
- X stands for C_{1-6} alkyl,
- R^2 means pyridyl,
- R^3, R^4, R^5 and R^6 stand for hydrogen, halogen or unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-substituted C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkyl, C_{1-8} -carboxyalkyl,
- R^7 stands for hydrogen, C_{1-6} alkyl or C_{1-8} -cycloalkyl,
- R^9 stands for hydrogen or C_{1-6} alkyl and
- R^{11} and R^{12} stand for hydrogen or C_{1-6} alkyl or form a ring, which can contain a further heteroatom and, possibly, can be substituted by C_{1-6} alkyl,

as well as their isomers and salts.

4. Compounds of the general formula I, in accordance with Claims 1 through 3, in which

- A stands for the group $=NR^7$,
- W stands for oxygen,
- Z stands for a bond,
- R^1 stands for, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C_{1-6} -alkyloxy, aralkyloxy, C_{1-6} -alkyl and/or $NR^{11}R^{12}$ -substituted, - branched or unbranched C_{1-12} -alkyl or C_{2-12} -alkenyl or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C_{1-6} -alkyloxy, aralkyloxy, C_{1-6} -alkyl and/or $NR^{11}R^{12}$ -substituted C_{3-10} -cycloalkyl, or C_{3-10} -cycloalkenyl,
- X stands for C_{1-6} alkyl,
- R^2 means pyridyl,
- R^3, R^4, R^5 and R^6 stand for hydrogen, halogen or unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-substituted C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -alkyl, C_{1-8} -carboxyalkyl,
- R^7 stands for hydrogen, C_{1-6} alkyl or C_{1-8} -cycloalkyl,

R⁹ stands for hydrogen or C₁₋₆ alkyl and
R¹¹ and R¹² stand for hydrogen or C₁₋₆ alkyl or form a ring, which can contain a further heteroatom and, possibly, can be substituted by C₁₋₆ alkyl,

as well as their isomers and salts.

5. Compounds of the general formula I, in accordance with Claims 1 through 4, in which

A stands for the group =NR⁷,

W stands for oxygen,

Z stands for a bond,

R¹ stands for, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C₁₋₆-alkyloxy-, or NR¹¹R¹²-substituted, -branched or unbranched C₁₋₁₂-alkyl or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆ alkyl or benzyloxy-substituted C₃₋₁₀-cycloalkyl,

X stands for C₁₋₆ alkyl,

R² means pyridyl,

R³, R⁴, R⁵ and R⁶ stand for hydrogen,

R⁷ and R⁹ stand for hydrogen

R¹¹ and R¹² stand for hydrogen or C₁₋₆ alkyl or form a morpholinyl, piperidinoyl or pyrrolidinoyl ring which, possibly, can be substituted by C₁₋₆ alkyl,

as well as their isomers and salts.

6. Compounds of the general formula I, in accordance with Claims 1 through 5, for the production of a medicament for the treatment of tumors, psoriasis, arthritis, like rheumatoid arthritis, hematoangioma, angiofibroma, diseases of the eye, like diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, kidney diseases, like glomerulonephritis, diabetic nephropathy, malignant nephrosclerosis, thrombotic microangiopathic syndrome, transplant rejection and glomerulopathy, fibrotic diseases, like liver cirrhosis, mesangial cell-proliferative diseases, arteriosclerosis and nerve tissue injuries, inhibition of ascites formation, and suppression of VEGF-induced edemas.

7. Medicament, containing at least one compound in accordance with Claims 1 through 5.

8. Medicaments in accordance with Claim 7, for the treatment of tumors, psoriasis, arthritis, like rheumatoid arthritis, hematoangioma, angiofibroma, diseases of the eye, like diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, kidney diseases, like glomerulonephritis, diabetic nephropathy, malignant nephrosclerosis, thrombic microangiopathic syndrome, transplant rejection and glomerulopathy, fibrotic diseases, like liver cirrhosis, mesangial cell-proliferative diseases, arteriosclerosis and nerve tissue injuries, inhibition of ascites formation, and suppression of VEGF-induced edemas.
9. Compounds in accordance with Claims 1 through 5 with suitable formulation and support materials.
10. Use of the compounds of the general formula I in accordance with Claims 1 through 5 as KDR and FLT tyrosinekinase inhibitors.
11. Use of the compounds of the general formula I in accordance with Claims 1 through 5 in the form of a pharmaceutical preparation for enteral, parenteral and oral application.

